

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

CERTIFIED COPY OF  
PRIORITY DOCUMENT



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 50 566.7

Anmeldetag: 30. Oktober 2002

Anmelder/Inhaber: Desitin Arzneimittel GmbH, 22335 Hamburg/DE

Bezeichnung: Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend  
Oxcarbazepin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung

Priorität: 31. Mai 2002 DE 102 24 177.5

IPC: A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 22. Juli 2004  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Letang

Desitin Arzneimittel GmbH  
Weg beim Jäger 214

22335 Hamburg

28. Oktober 2002  
P 61822 JA/nb

**Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend Oxcarbazepin mit  
verzögerter Wirkstofffreisetzung**

---

Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, insbesondere peroral einzunehmende Zusammensetzungen, mit einem wirksamen Gehalt an Oxcarbazepin.

Oxcarbazepin wird zur Behandlung von Krankheiten des epileptischen Formenkreises, zur Bekämpfung von neuralgischen oder zerebo-vaskulären Schmerzen oder zum Alkoholentzug verwendet. Oxcarbazepin wird im Körper zu Monohydroxydihydrocarbamazepin (MHD) umgesetzt, die die eigentliche Wirkkomponente ist.

Heute in der Therapie eingesetzte Zusammensetzungen zur peroralen Verabreichung von Oxcarbazepin liegen ausschließlich in Form von nichtretardierenden peroralen Darreichungsformen vor. Diese bewirken nach einmaliger Verabreichung *in vivo* den schnellen Aufbau der Plasmaspiegel von Oxcarbazepin und MHD. Nach beendeter Re-

sorption kommt es dann zu einem relativ schnellen Abfall der Plasmakonzentration der Wirkstoffe.

Der schnelle Wirkstoffanstieg konventioneller Zusammensetzungen ist mit teilweise erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Das Auftreten von Plasmaspitzen kann insbesondere bei Verabreichung von Oxcarbazepin zu starken Beeinträchtigungen des Allgemeinbefindens wie Übelkeit und Schwindel bis hin zur Ohnmacht führen. Um dies zu vermeiden, muß der Patient zwei- bis dreimal täglich eine oder mehrere Tabletten einnehmen. Nur so kann ein ausreichend gleichmäßiger Verlauf des Wirkstoffspiegels im Plasma erreicht werden.

Zwischen dem Grad der Einhaltung der vorgegebenen Arzneimittelleinnahme über den Tag und der Häufigkeit der Einnahme pro Behandlungstag besteht jedoch ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang: je mehr Einnahmen pro Tag (hohe Einnahmefrequenz) desto niedriger ist auf Dauer gesehen das Maß der Einhaltung des notwendigen Einnahmeschemas (niedrige "Compliance"). Ursachen hierfür sind neben dem z.B. simplen Vergessen eines Einnahmezeitpunktes, auch die Unwilligkeit der Patienten Medikamente in ungünstigen Situationen einzunehmen. Zu diesen Situationen zählen typischerweise z.B. gemeinsame Mahlzeiten, berufliche Besprechungen oder in Gruppen gehaltene Veranstaltungen. Dies gilt in besonders hohem Maße für Epilepsie-Patienten, da diese Krankheit noch heute mit einem gesellschaftlichen Stigma belegt ist.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, pharmazeutische Zusammensetzungen zur peroralen Verabreichung bereitzustellen, die die vorgenannten Nachteile nicht aufweisen, indem sie bei einmaliger täglicher Einnahme zu einem sich in geeigneter Geschwindigkeit aufbauenden, langanhaltenden Wirkstoffspiegel des Metaboliten MHD im Plasma führen. Dabei dürfen minimal wirksame Plasmaspiegel (subtherapeutische Plasmaspiegel) nicht unterschritten werden. Weiterhin sollten sogenannte Plasmaspitzen, insbesondere während der Anflutungsphase, soweit wie möglich vermieden werden.

Ferner ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung solcher Zusammensetzungen bereitzustellen.

Die Aufgaben werden durch eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 und einem Verfahren gemäß Anspruch 6 gelöst. Überraschenderweise wurde gefunden, dass Zusammensetzungen, die *in-vitro* gemäß dem USP Paddle-Verfahren (USP 24, Methode 724, App. 2 - in 1 L 2 Gew.-%iger Natriumdodecylsulfat-Lösung als Freisetzungsmedium, bei einer Rührgeschwindigkeit von 75 U/min) folgende Mengen Oxcarbazepin freisetzen

- 15 min: 55 bis 85%
- 30 min: 75 bis 95%
- 45 min: 85 bis 100%
- 60 min: 90 bis 100%

zu sich einem langsam aufbauenden, langanhaltenden Wirkstoffspiegel des Metaboliten MHD im Plasma führen.

Handelsübliche Tabletten setzen gemäß der gleichen Freisetzungsmethode dagegen folgende Mengen Oxcarbazepin frei (siehe Fig. 3):

- 15 min: etwa 88 bis 90%
- 30 min: etwa 95 bis 100%
- 45 min: etwa 98 bis 100%
- 60 min: etwa 100%

und weisen die oben genannten Nachteile auf.

Das Ergebnis ist deshalb überraschend, weil der *in-vitro*-Freisetzungsverlauf von Oxcarbazepin der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen nur unwesentlich unterhalb desjenigen von handelsüblichen Tabletten liegt, bei dem üblicherweise keine ausreichende Wirkungsverlängerung erwartet wird. Typische Retard-Formulierungen, mit niedrigem folgendem *in-vitro*-Freisetzungsprofil (60 min: etwa 40% Oxcarbazepin-Freisetzung) haben sich dagegen als unwirksam erwiesen.

Vorzugsweise setzen die erfindungsgemäßen Zusammenstzungen *in-vitro* gemäß dem USP Paddle-Verfahren (USP 24, Methode 724, App. 2 in 1 L 2 Gew.-%iger Natriumdodecylsulfat-Lösung als Freiset-

zungsmedium, bei einer Rührgeschwindigkeit von 75 U/min) folgende Mengen Oxcarbazepin frei:

15 min: 65 bis 80%  
30 min: 85 bis 95%  
45 min: 90 bis 100%  
60 min: 95 bis 100%.

Nach peroraler Aufnahme der erfindungsgemäßen Zusammensetzung, enthaltend 600 mg Oxcarbazepin, werden vorzugsweise folgende Plasmakonzentrationen an Oxcarbazepin:

1,5 bis 2 Stunden	0,2 bis 0,6 mg/L
5,5 bis 6,5 Stunden	0,1 bis 0,3 mg/L
11 bis 13 Stunden	0,1 bis 0,2 mg/L
23 bis 25 Stunden	0,0 bis 0,2 mg/L

und folgende Plasmakonzentrationen an MHD erreicht:

1,5 bis 2 Stunden	1 bis 4 mg/L
5,5 bis 6,5 Stunden	3 bis 5 mg/L
11 bis 13 Stunden	3 bis 5 mg/L
23 bis 25 Stunden	2,5 bis 4,5 mg/L.

Nach peroraler Aufnahme der erfindungsgemäßen Zusammensetzung, enthaltend 600 mg Oxcarbazepin, werden besonders bevorzugt folgende Plasmakonzentrationen an Oxcarbazepin:

1,5 bis 2 Stunden	0,3 bis 0,5 mg/L
5,5 bis 6,5 Stunden	0,1 bis 0,4 mg/L
11 bis 13 Stunden	0,1 bis 0,2 mg/L
23 bis 25 Stunden	0,0 bis 0,1 mg/L

und folgende Plasmakonzentrationen an MHD erreicht:

1,5 bis 2 Stunden	1 bis 3 mg/L
5,5 bis 6,5 Stunden	3,5 bis 4,5 mg/L
11 bis 13 Stunden	3,5 bis 4,5 mg/L
23 bis 25 Stunden	2,5 bis 4 mg/L.

Vorzugsweise ergibt die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung *in-vivo* nach peroraler Aufnahme der Zusammensetzung, enthaltend 600 mg Oxcarbazepin, im Zeitraum von 4 Stunden nach der Aufnahme bis 21 Stunden nach der Aufnahme einen

mittleren Plasmaspiegel an MHD von 3 bis 5 mg/mL und einen maximalen Plasmaspiegel ( $c_{\max}$ ) an MHD von 3 bis 5 mg/mL.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können hergestellt werden, indem eine Mischung, die, bezogen auf deren Gesamtgewicht,

- A. 60 bis 95 Gew.-% Oxcarbazepin,
- B. 3 bis 30 Gew.-% mikrokristalline Cellulose,
- C. 1 bis 20 Gew.-% Ammoniummethacrylat-Copolymer und/oder Polymethacrylsäure Polymer,
- D. 0,05 bis 4 Gew.-% Zerfallhilfsmittel und
- E. Farbstoff

enthält, hergestellt und anschließend kompaktiert wird. Vorzugsweise enthält die Mischung, bezogen auf deren Gesamtgewicht:

- A. 80 bis 90 Gew.-%, Oxcarbazepin,
- B. 5 bis 15 Gew.-% mikrokristalline Cellulose,
- C. 2 bis 10 Gew.-% Ammoniummethacrylat-Copolymer und/oder Polymethacrylsäure Polymer,
- D. 0,1 bis 2 Gew.-% Zerfallhilfsmittel und
- E. Farbstoff.

Geeignete Zerfallhilfsmittel sind insbesondere Natrium-Carboxymethylstärke, Croscarmellose-Natrium und Polyvinyl-Polypyrrolidon.

Der Einsatz von Farbstoffen ist bei Oxcarbazepin Präparaten auf Grund der möglichen Bildung von gefärbten Abbauprodukten üblich. Bei der erfindungsgemäßen Zusammensetzung werden keine der häufig als Farbstoff eingesetzten Eisenoxide/Eisenhydroxide verwendet, da diese die Bildung von Abbauprodukten aus Oxcarbazepin begünstigen können. Weiterhin kann die resultierende Eisenaufnahme bei hochdosierten Arzneistoffen wie Oxcarbazepin toxikologisch bedenklich werden. Als Farbstoffe können organische Verbindungen und Farblacke aus organischen Verbindungen einge-

setzt werden. Insbesondere geeignet sind Riboflavin und Gelb-orange S Farblack.

Das so erhaltene Kompaktat besitzt sehr gute Fließeigenschaften und benötigt daher keinen weiteren Zusatz eines Fließregulierungsmittels, wie Kolloidale Kieselsäure (z.B. Aerosil 200®). Insbesondere Kolloidale Kieselsäure kann die Bildung von unerwünschten Abbauprodukten aus Oxcarbazepin bewirken.

Das so erhaltene Kompaktat kann anschließend klassiert und in Hartgelatine kapseln abgefüllt oder kleine Beutelchen (Sachets) abgepackt werden. Vorzugsweise werden jedoch aus dem Kompaktat Tabletten hergestellt, indem zu diesem zunächst, bezogen auf 100 Gew.-Teile des Kompaktats,

F. 0,2 bis 5 Gew.-Teile Magnesiumstearat und

G. 10 bis 50 Gew.-Teile mikrokristalline Cellulose

zugemischt werden und das so erhaltene Gemisch zu einer Tablette weiterverarbeitet wird.

Als Tablettenschmiermittel können insbesondere Magnesiumstearat und Calciumstearat eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können auch hergestellt werden, indem ein Granulat, das, bezogen auf dessen Gesamtgewicht,

A. 60 bis 95 Gew.-% Oxcarbazepin

B. 3 bis 30 Gew.-% mikrokristalline Cellulose,

C. 0,05 bis 4 Gew.-% Zerfallshilfsmittel

D. 1 bis 20 Gew.-% Polymer

E. 0,2 bis 5 Gew.-% Weichmacher

F. 0 bis 5 Gew.-% Trennmittel

G. Farbstoff

enthält, in der Wirbelschicht oder im Schnellmischer unter Zusatz von Wasser hergestellt wird. Vorzugsweise enthält das Granulat, bezogen auf dessen Gesamtgewicht:

- A. 80 bis 90 Gew.-% Oxcarbazepin
- B. 5 bis 15 Gew.-% mikrokristalline Cellulose
- C. 0,1 bis 2 Gew.-% Zerfallshilfsmittel
- D. 2 bis 10 Gew.-% Polymer
- E. 0,4 bis 2,5 Gew.-% Weichmacher
- F. 0 bis 0,25 Gew.-% Trennmittel
- G. Farbstoff q.s.

Als Polymer können insbesondere eingesetzt werden: Polymethacrylsäureester, Ammoniummethacrylat-Copolymer.

Als Weichmacher können insbesondere eingesetzt werden: Triethylcitrat, Triacetin.

Als Trennmittel können insbesondere eingesetzt werden: Glycerolmonostearat, Talkum.

Als Zerfallshilfsmittel können insbesondere folgende Substanzen eingesetzt werden: Natrium-Carboxymethylstärke, Croscarmellose-Natrium und Polyvinyl-Polypyrrolidon.

Als Farbstoffe können insbesondere organische Farbstoffe und organische Farblacke eingesetzt werden.

Das so erhaltene Granulat kann anschließend in Hartgelatine-kapseln abgefüllt oder in kleine Beutelchen (Sachets) abgepackt werden. Vorzugsweise werden jedoch aus dem Granulat Tabletten hergestellt, indem zu diesem zunächst, bezogen auf 100 Gew.-Teile des Granulates,

- H. 0,2 bis 0,5 Gew.-Teile Tablettenschmiermittel und
- I. 10 bis 50 Gew.-Teile mikrokristalline Cellulose



zugemischt werden und das so erhaltene Gemisch zu einer Tablette weiterverarbeitet wird.

Als Tablettenschmiermittel können insbesondere Magnesiumstearat und Calciumstearat eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können ferner hergestellt werden, indem eine Mischung, die, bezogen auf deren Gesamtgewicht,

- A. 60 bis 95 Gew.-% Oxcarbazepin
- B. 3 bis 30 Gew.-% mikrokristalline Cellulose
- C. 1 Bis 20 Gew.-% Ammoniummethacrylat-Copolymer und/oder Polymethacrylsäure Polymer
- D. 0,05 bis 4 Gew.-% Zerfallshilfsmittel
- E. Farbstoff q.s.

enthält, hergestellt und anschließend kompaktiert wird.

Vorzugsweise enthält die Mischung, bezogen auf deren Gesamtgewicht:

- A. 80 bis 90 Gew.-% Oxcarbazepin
- B. 5 bis 15 Gew.-% mikrokristalline Cellulose
- C. 2 Bis 10 Gew.-% Ammoniummethacrylat-Copolymer und/oder Polymethacrylsäure Polymer
- D. 0,1 bis 2 Gew.-% Zerfallshilfsmittel
- E. Farbstoff q.s.

Als Zerfallshilfsmittel können insbesondere folgende Substanzen eingesetzt werden: Natrium-Carboxymethylstärke, Croscarmellose-Natrium und Polyvinyl-Polypyrrolidon.

Als Farbstoffe können insbesondere organische Farbstoffe und organische Farblacke eingesetzt werden.

Das so erhaltene Kompaktat wird anschließend in der Wirbelschicht oder im Schnellmischer unter Zusatz von Wasser befilmt, unter Einsatz, bezogen auf 100 Gew.-Teile des Kompaktats, von

- F. 0,5 bis 10 Gew.-Teilen Polymethacrylsäure Copolymer
- G. 0,025 bis 2 Gew.-Teilen Weichmacher
- H. 0,025 bis 2 Gew.-Teilen Trennmittel

Als Weichmacher können insbesondere eingesetzt werden: Triethylcitrat, Triacetin.

Als Trennmittel können insbesondere eingesetzt werden: Talkum, Glycerolmonostearat.

Das so erhaltene Granulat kann anschließend klassiert und in Hartgelatine kapseln abgefüllt oder kleine Beutelchen (Sachets) abgepackt werden. Vorzugsweise werden jedoch aus dem Granulat Tabletten hergestellt, indem zu diesem zunächst, bezogen auf 100 Gew.-Teile des Granulates,

- I. 0,2 bis 0,5 Gew.-Teile Tablettenschmiermittel und
- J. 10 bis 50 Gew.-Teile mikrokristalline Cellulose

zugemischt werden und das so erhaltene Gemisch zu einer Tablette weiterverarbeitet wird.

Als Tablettenschmiermittel können insbesondere Magnesiumstearat und Calciumstearat eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können ferner hergestellt werden, indem eine Mischung, die, bezogen auf deren Gesamtgewicht,

- A. 60 bis 95 Gew.-% Oxcarbazepin
- B. 3 bis 30 Gew.-% mikrokristalline Cellulose
- C. 1 bis 20 Gew.-% Ammoniummethacrylat-Copolymer und/oder Polymethacrylsäure Polymer

D. 0,05 bis 4 Gew.-% Zerfallshilfsmittel

E. Farbstoff q.s.

enthält, hergestellt und anschließend kompaktiert wird. Vorzugsweise enthält die Mischung, bezogen auf deren Gesamtgewicht:

A. 80 bis 90 Gew.-% Oxcarbazepin

B. 5 bis 15 Gew.-% mikrokristalline Cellulose

C. 2 Bis 10 Gew.-% Ammoniummethacrylat-Copolymer und/oder Polymethacrylsäure Polymer

D. 0,1 bis 2 Gew.-% Zerfallshilfsmittel

E. Farbstoff q.s.

Als Zerfallshilfsmittel können insbesondere folgende Substanzen eingesetzt werden: Natrium-Carboxymethylstärke, Croscarmellose-Natrium und Polyvinyl-Polypyrrolidon.

Als Farbstoffe können insbesondere organische Farbstoffe und organische Farblacke eingesetzt werden.

Das so erhaltene Kompaktat wird anschließend klassiert und zu Tabletten abgepresst, indem zu diesem zunächst, bezogen auf 100 Gew.-Teile des Kompaktats,

F. 0,2 bis 0,5 Gew.-Teile Tablettenschmiermittel und

G. 10 bis 50 Gew.-Teile mikrokristalline Cellulose

zugemischt werden und das so erhaltene Gemisch zu einer Tablette weiterverarbeitet wird.

Als Tablettenschmiermittel können insbesondere Magnesiumstearat und Calciumstearat eingesetzt werden.

Die so erhaltenen Tabletten können in einem Trommelcoater, unter Einsatz von Wasser und, bezogen auf 100 Gew.-Teile des Kompaktats, von

- F. 0,5 bis 10 Gew.-Teilen Polymethacrylsäure Copolymer
- G. 0,025 bis 2 Gew.-Teilen Weichmacher
- H. 0,025 bis 2 Gew.-Teilen Trennmittel
- I. Farbstoffen und Pigmenten q.s.

befilmt werden.

~~Die so erhaltenen Tabletten können auch in einem Trommelcoater,~~  
unter Einsatz von Wasser und, bezogen aus 100 Gew.-Teile des Kompaktats, von

- F. 0,5 bis 10 Gew.-Teilen Filmbildner
- G. 0,0 bis 2 Gew.-Teilen Weichmacher
- H. 0,005 bis 2 Gew.-Teilen Trennmittel
- I. Farbstoffen und Pigmenten q.s.

befilmt werden.

Als Filmbildner können insbesondere eingesetzt werden: Cellulose-derivate oder Polyacrylsäurederivate.

Als Weichmacher können insbesondere eingesetzt werden: Triethylcitrat, Triacetin.

Als Trennmittel können insbesondere eingesetzt werden: Talkum, Glycerolmonostearat.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können vorteilhaft zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe gegen oder Behandlung von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und/oder fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung verwendet werden.

#### Beispiele:

Beispiel 1: Herstellung eines Kompaktats

30 kg Oxcarbazepin wurden mit 2 kg Ammoniummethacrylat-Copolymer (Eudragit RSPOR), 4 kg mikrokristalliner Cellulose und 0,4 kg Natrium-Carboxymethylstärke in einem Schnellmischer 5 Minuten lang gemischt. Die entstandene Mischung wurde auf einem Kompaktor (3-W-Polygrane der Fa. Gerteis Maschinen + Processengineering AG, Jona, Schweiz) kompaktiert. Die entstandene Schülpe wurde mittels Zwangssiebung zerkleinert und das entstandene Kompaktat über ein Rüttelsieb klassiert (1 mm Siebeinsatz, Rüttelsieb der Fa. Engelsmann, Siebrinne mit 0,25 mm Siebeinsatz).

Ein Teil des klassierten Kompaktats wurde auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine kapseln Größe 3, 2, 1 und 0 abgefüllt. Dadurch entstanden Dosierungen von 150 bis 300 mg Oxcarbazepin pro Einzeldosis.

Ein weiterer Teil des klassierten kompaktats wurde auf einer Beutelmachine in kleine Beutelchen (Sachets) abgepackt. Dadurch entstanden Dosierungen von 50 bis 2400 mg Oxcarbazepin pro Einzeldosis.

#### Beispiel 2: Herstellung von Tabletten

Es wurde ein Kompaktat gemäß Beispiel 1 hergestellt und klassiert. Das Kompaktat wurde mit 0,5 kg Magnesiumstearat und 8 kg mikrokristalliner Cellulose gemischt und anschließend zu Tabletten gepreßt, wobei Dosierungen zwischen 150 und 600 mg Oxcarbazepin pro Tablette entstanden.

#### Beispiel 3: Untersuchung des Freisetzungsverlaufs *in vitro*

Eine gemäß Beispiel 2 hergestellte Tablette enthaltend 600 mg Oxcarbazepin wurde *in-vitro* gemäß dem USP Paddle-Verfahren (USP 24, Methode 724, App. 2 - in 1 L 2 Gew.-%iger Natriumdodecylsulfat-Lösung als FreisetzungsmEDIUM, bei einer Rührgeschwindigkeit von 75 U/min) untersucht und der Freisetzungsverlauf mit der handelsüblichen Tablette (Trileptale der Fa. Novartis) verglichen. Der Freisetzungsverlauf der erfindungsgemäßen Tablette

ist in Fig. 1 und der Freisetzungsverlauf der Vergleichstablette ist in Fig. 3 wiedergegeben. Es zeigt sich, dass die Freisetzung von Oxcarbazepin *in vitro* nur geringfügig langsamer verläuft.

#### Beispiel 4: Untersuchung des Plasmaspiegels

Es wurden gemäß Beispiel 2 hergestellte Tabletten enthaltend 600 mg Oxcarbazepin Testpersonen verabreicht und der Plasmaspiegelverlauf von Oxcarbazepin und MHD aufgezeichnet. Die Ergebnisse der Untersuchungen (arithmetische Mittelwerte) sind in Fig. 2 wiedergegeben. Darin kennzeichnen die geschlossenen Dreiecke die Werte für Oxcarbazepin und die geschlossenen Quadrate die Werte für MHD.

Zum Vergleich wurden handelsübliche 600 mg Oxcarbazepin enthaltende Tabletten (Trileptale der Fa. Novartis) verabreicht und der Plasmaspiegelverlauf von Oxcarbazepin und MHD aufgezeichnet. Die Ergebnisse der Untersuchungen (arithmetische Mittelwerte) sind in Fig. 4 wiedergegeben. Darin kennzeichnen die geschlossenen Dreiecke die Werte für Oxcarbazepin und die geschlossenen Quadrate die Werte für MHD.

Die Figuren zeigen, dass der MHD-Plasmaspiegel der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen langsam auf eine maximale Konzentration von etwa 3 bis 5 mg/L ansteigt und über einen Zeitraum von etwa 4 Stunden nach Einnahme bis 24 Stunden nach Einnahme in etwa konstant bleibt. Der MHD-Plasmaspiegel der Vergleichszusammensetzungen steigt hingegen rasch auf einen Wert von etwa 7 mg/L an und fällt danach rasch wieder ab.

### Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend Oxcarbazepin, die *in-vitro* gemäß dem USP Paddle-Verfahren (USP 24, Methode 724; App. 2 in 1 L 2 Gew.-%iger Natriumdodecylsulfat-Lösung als Freisetzungsmedium, bei einer Rührgeschwindigkeit von 75 U/min) folgende Mengen Oxcarbazepin freisetzt:  
15 min: 55 bis 85%  
30 min: 75 bis 95%  
45 min: 85 bis 100%  
60 min: 90 bis 100%.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, enthaltend Oxcarbazepin, die *in-vitro* gemäß dem USP Paddle-Verfahren (USP 24, Methode 724, App. 2 in 1 L 2 Gew.-%iger Natriumdodecylsulfat-Lösung als Freisetzungsmedium, bei einer Rührgeschwindigkeit von 75 U/min) folgende Mengen Oxcarbazepin freisetzt:  
15 min: 65 bis 80%  
30 min: 85 bis 95%  
45 min: 90 bis 100%  
60 min: 95 bis 100%.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die *in-vivo* nach peroraler Aufnahme der pharmazeutischen Zusammensetzung, in einer Art, dass 600 mg Oxcarbazepin verabreicht werden, folgende Plasmakonzentrationen an Oxcarbazepin:  
1,5 bis 2 Stunden    0,2 bis 0,6 mg/L  
5,5 bis 6,5 Stunden    0,1 bis 0,3 mg/L  
11 bis 13 Stunden    0,1 bis 0,2 mg/L  
23 bis 25 Stunden    0,0 bis 0,2 mg/L  
und folgende Plasmakonzentrationen an Monohydroxydihydrocarbamazepin ergibt:

1,5 bis 2 Stunden    1 bis 4 mg/L  
5,5 bis 6,5 Stunden    3 bis 5 mg/L  
11 bis 13 Stunden    3 bis 5 mg/L  
23 bis 25 Stunden    2,5 bis 4,5 mg/L.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die *in-vivo* nach peroraler Aufnahme der pharmazeutischen Zusammensetzung, in einer Art, dass 600 mg Oxcarbazepin verabreicht werden, im Zeitraum von 4 Stunden nach der Aufnahme bis 21 Stunden nach der Aufnahme einen mittleren Plasmaspiegel an Monohydroxydihydrocarbamazepin von 3 bis 5 mg/mL ergibt.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die *in-vivo* nach peroraler Aufnahme der pharmazeutischen Zusammensetzung, in einer Art, dass 600 mg Oxcarbazepin, einen maximalen Plasmaspiegel ( $c_{max}$ ) an Monohydroxydihydrocarbamazepin von 3 bis 5 mg/mL ergibt.
6. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem eine Mischung, die, bezogen auf deren Gesamtgewicht,
  - a. 60 bis 95 Gew.-% Oxcarbazepin,
  - b. 3 bis 30 Gew.-% mikrokristalline Cellulose,
  - c. 1 bis 20 Gew.-% Ammoniummethacrylat-Copolymer und/oder Polymethacrylsäure Polymer,
  - d. 0,05 bis 4 Gew.-% Zerfallshilfsmittel und
  - e. Farbstoffenthält, hergestellt und anschließend kompaktiert wird.
7. Verfahren nach Anspruch 6, bei dem eine Mischung, die, bezogen auf deren Gesamtgewicht,
  - a. 80 bis 90 Gew.-%, Oxcarbazepin,
  - b. 5 bis 15 Gew.-% mikrokristalline Cellulose,



- c. 2 bis 10 Gew.-% Ammoniummethacrylat-Copolymer und/oder Polymethacrylsäure Polymer,
- d. 0,1 bis 2 Gew.-% Zerfallshilfsmittel und
- e. Farbstoff

enthält, hergestellt und anschließend kompaktiert wird.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 oder 7, bei dem das Kompaktat gesiebt und unverändert oder ggf. mit Hilfsstoffen versehen in Kapseln oder in Beutel abgefüllt wird.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 oder 7, bei dem nach dem Kompaktieren, bezogen auf 100 Gew.-Teile des Kompaktats,

- f. 0,2 bis 5 Gew.-Teile Magnesiumstearat und
- g. 10 bis 50 Gew.-Teile mikrokristalline Cellulose

zugemischt werden und das so erhaltene Gemisch zu einer Tablette weiterverarbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1-5, bei dem ein Granulat, das, bezogen auf dessen Gesamtgewicht,

- A. 60 bis 95 Gew.-% Oxcarbazepin
- B. 3 bis 30 Gew.-% mikrokristalline Cellulose
- C. 0,05 bis 4 Gew.-% Zerfallshilfsmittel
- D. 1 bis 20 Gew.-% Polymer
- E. 0,2 bis 5 Gew.-% Weichmacher
- F. 0 bis 5 Gew.-% Trennmittel
- G. Farbstoff

enthält, in der Wirbelschicht oder im Schnellmischer unter Zusatz von Wasser hergestellt wird.

11. Verfahren nach Anspruch 8, bei dem das Granulat, bezogen auf dessen Gesamtgewicht:

- A. 80 bis 90 Gew.-% Oxcarbazepin
- B. 5 bis 15 Gew.-% mikrokristalline Cellulose
- C. 0,1 bis 2 Gew.-% Zerfallshilfsmittel
- D. 2 bis 10 Gew.-% Polymer
- E. 0,4 bis 2,5 Gew.-% Weichmacher
- F. 0 bis 2,5 Gew.-% Trennmittel
- G. Farbstoff q.s.

enthält.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 oder 11, bei dem, bezogen auf 100 Gew.-Teile des Granulats,

- H. 0,2 bis 0,5 Gew.-Teile Tablettenschmiermittel und
- I. 10 bis 50 Gew.-Teile mikrokristalline Cellulose

zugemischt werden und das so erhaltene Gemisch zu einer Tablette weiterverarbeitet wird.

13. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einen der Ansprüche 1-5, bei dem eine Mischung, die , bezogen auf deren Gesamtgewicht,

- A. 60 bis 95 Gew.-% Oxcarbazepin
- B. 3 bis 30 Gew.-% mikrokristalline Cellulose,
- C. 1 bis 20 Gew.-% Ammoniummethacrylat-Copolymer und/oder Polymethacrylsäure Polymer
- D. 0,05 bis 4 gew.-% Zerfallshilfsmittel
- E. Farbstoff q.s.

enthält, hergestellt und anschließend kompaktiert wird.

14. Verfahren nach Anspruch 13, bei dem die Mischung, bezogen auf deren Gesamtgewicht:

- A. 80 bis 90 Gew.-% Oxcarbazepin

- B. 5 bis 15 Gew.-% mikrokristalline Cellulose,
- C. 2 bis 10 Gew.-% Ammoniummethacrylat-Copolymer und/oder Polymethacrylsäure Polymer
- D. 0,1 bis 2 gew.-% Zerfallshilfsmittel
- E. Farbstoff q.s.

enthält.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 oder 13, bei dem das Kompaktat unter Einsatz bezogen auf 100 Gew.-Teile des Kompaktats, von

- F. 0,5 bis 10 Gew.-Teilen Polymethacrylsäure Copolymer
- G. 0,025 bis 2 Gew.-Teilen Weichmacher
- H. 0,025 bis 2 Gew.-Teilen Trennmittel.

im Schnellmischer unter Zusatz von Wasser befilmt wird.

16. Verfahren nach Anspruch 15, bei dem bezogen auf 100 Gew.-Teile des befilmten Kompaktats,

- I. 0,2 bis 0,5 Gew.Teile Tabletenschmiermittel und
- J. 10 bis 50 Gew.-Teile mikrokristalline Cellulose

zugemischt werden und das so erhaltene Gemisch zu einer Tablette weiterverarbeitet wird.

17. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einer der Ansprüche 1-5, bei dem eine Mischung, die, bezogen auf deren Gesamtgewicht,

- A. 60 bis 95 Gew.-% Oxcarbazepin
- B. 3 bis 30 Gew.-% mikrokristalline Cellulose,
- C. 1 bis 20 Gew.-% Ammoniummethacrylat-Copolymer und/oder Polymethacrylsäure Polymer
- D. 0,05 bis 4 gew.-% Zerfallshilfsmittel
- E. Farbstoff q.s.

enthält, hergestellt und anschließend kompaktiert wird.

18. Verfahren nach Anspruch 17, bei dem die Mischung, bezogen auf deren Gesamtgewicht:

- A. 80 bis 90 Gew.-% Oxcarbazepin
- B. 5 bis 15 Gew.-% mikrokristalline Cellulose,
- C. 2 bis 10 Gew.-% Ammoniummethacrylat-Copolymer und/oder Polymethacrylsäure Polymer
- D. 0,1 bis 2 gew.-% Zerfallshilfsmittel
- E. Farbstoff q.s.

enthält.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 17 oder 18, bei dem nach dem Kompaktieren bezogen auf 100 Gew.-Teile des Kompaktates,

- F. 0,2 bis 0,5 Gew.-Teile Tablettenschmiermittel und
- G. 10 bis 50 Gew.-Teile mikrokristalline Cellulose

zugemischt werden und das so erhaltene Gemisch zu einer Tablette weiterverarbeitet wird.

20. Verfahren nach Anspruch 19, bei dem die Tabletten in einem Trommelcoater, unter Einsatz von Wasser und, bezogen auf 100 Gew.-Teile der Tablette, von

- H. 0,5 bis 10 Gew.-Teilen Polymethacrylsäure Copolymer
- I. 0,025 bis 2 Gew.-Teilen Weichmacher
- J. 0,025 bis 2 Gew.-Teilen Trennmittel und
- K. Farbstoff und/oder Pigmenten

befilmt werden.

21. Verfahren nach Anspruch 19, bei dem die Tabletten in einem Trommelcoater, unter Einsatz von Wasser und, bezogen auf 100 Gew.-Teile der Tablette, von

- H. 0,5 bis 10 Gew.-Teilen Filmbildner
- I. 0,0 bis 2 Gew.-Teilen Weichmacher
- J. 0,005 bis 2 Gew.-Teilen Trennmittel und
- K. Farbstoff und/oder Pigmenten

befilmt werden.

- 22. Pharmazeutische Zusammensetzung erhältlich nach dem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 7 bis 21.
- 23. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einer der Ansprüche 1 bis 5 und 22 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe gegen oder Behandlung von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und/oder fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung.
- 24. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 und 22 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe gegen oder Behandlung von neuralgischen und zerebro-vaskulären Schmerzen oder zum Alkoholentzug.

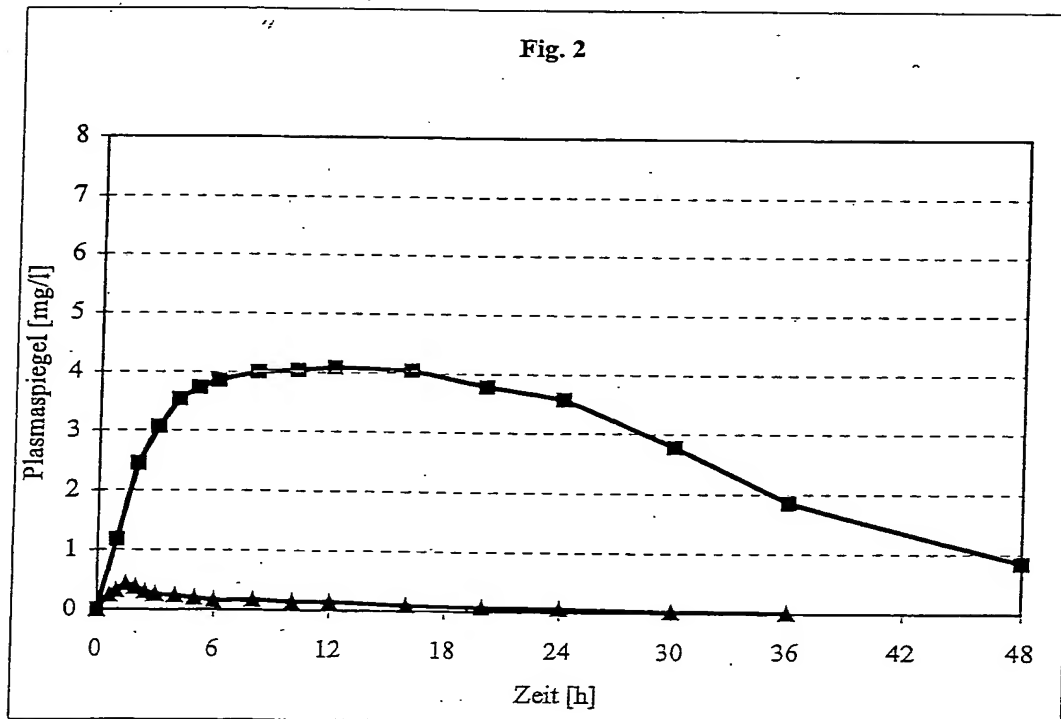
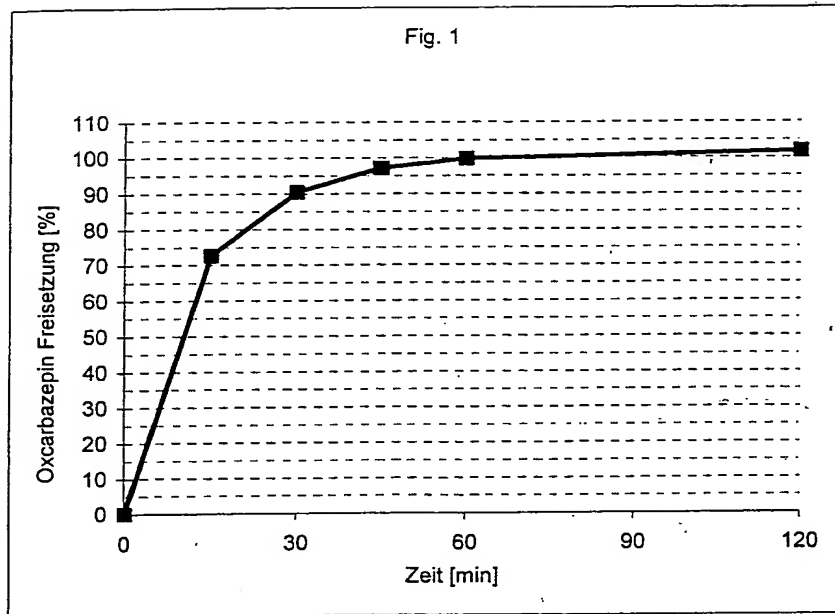


Fig. 3

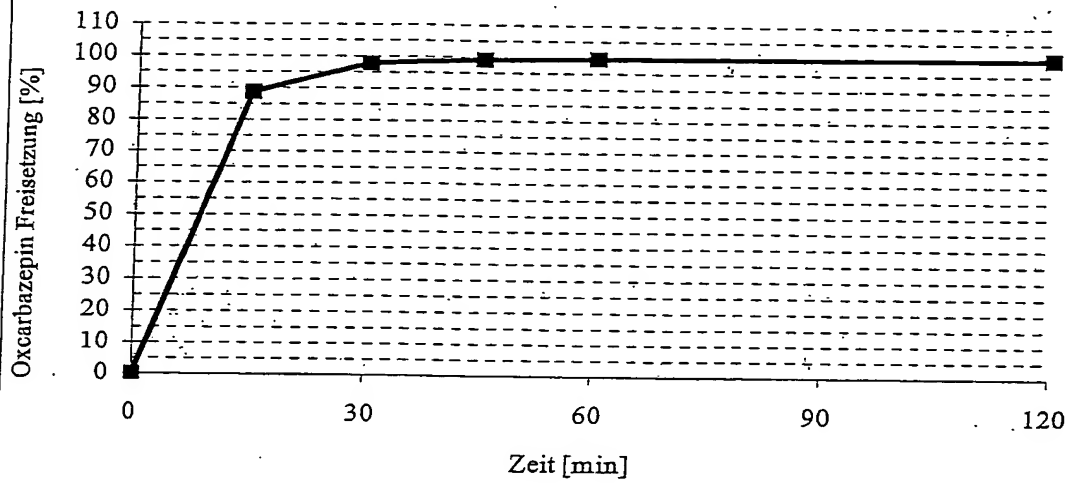
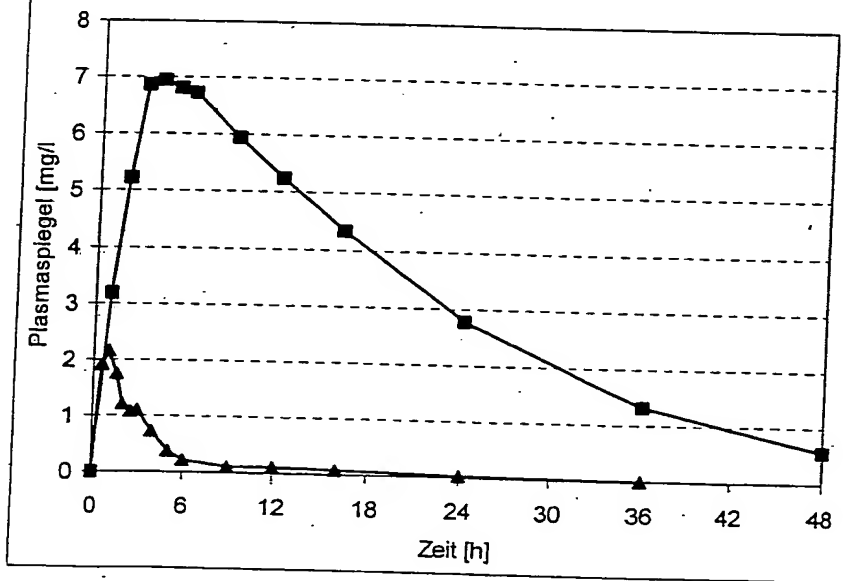


Fig. 4



### Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, insbesondere orale Zusammensetzungen, mit einem wirksamen Gehalt an Oxcarbazepin, die eine verzögerte Wirkstofffreisetzung aufweisen. Die Verbindungen weisen ein charakteristisches *in-vitro* Freisetzungsprofil auf.



## VERIFICATION OF TRANSLATION

I, Barbara Astell, M.A., M.I.T.I.

of c/o Priory Translations Ltd, Graphic House,  
11 Magdalen Street, Colchester, Essex CO1 2JT

declare as follows:

1. That I am well acquainted with both the English and German languages,  
and
2. That the attached document is a true and correct translation made by me  
to the best of my knowledge and belief of:

**German patent application no. 102 50 566.7**

30/7/04  
(Date)

Barbara Astell  
(Signature of Translator)

Desitin Arzneimittel GmbH  
Weg beim Jäger 214  
22335 Hamburg

28<sup>th</sup> October 2002  
P 61822 JA/nb

**Pharmaceutical composition, containing oxcarbazepine with  
sustained release of an active ingredient**

---

The present invention relates to pharmaceutical compositions, in particular compositions to be taken perorally, with an active content of oxcarbazepine.

Oxcarbazepine is used for the treatment of epileptic diseases, for the control of neuralgic or cerebrovascular pains or for alcohol disintoxication. Oxcarbazepine is converted in the body into monohydroxydihydrocarbamazepine (MHD) which is the actual active component.

Compositions used in therapy today for peroral administration of oxcarbazepine are available exclusively in the form of peroral dosage forms with non-sustained release. After a single *in vivo* administration, these cause the rapid increase of the plasma level of oxcarbazepine and MHD. After resorption has ended, there

is then a relatively rapid decrease in the plasma concentration of the active ingredients.

The rapid active-ingredient increase of conventional compositions is associated with sometimes major side effects. In particular when administering oxcarbazepine, the occurrence of plasma peaks can lead to severe impairment of the general condition such as nausea and dizziness up to fainting. In order to avoid this, the patient must take one or more tablets two to three times a day. Only thus can a sufficiently uniform pattern of the active-ingredient level be achieved in the plasma.

However, there is an inversely proportional relationship between the degree of compliance with the prescribed drug intake during the day and the frequency of the intake per day of treatment: the more intakes per day (high intake frequency), the lower the degree of compliance, seen over the long term, with the required intake regime (low "compliance"). Causes of this are, in addition to e.g. simply forgetting an administration, the unwillingness of patients to take medicaments in unfavourable situations. These situations typically include e.g. having meals together, business meetings or events held in groups. This applies to a particularly large degree to epilepsy patients, as today this illness still carries a social stigma.

An object of the present invention is therefore to prepare pharmaceutical compositions for peroral administration that do not have the above-named disadvantages because, when taken once a day, they lead to a long-lasting active-ingredient level, increasing at a suitable rate, of the metabolite MHD in the plasma.

Minimally-active plasma levels (subtherapeutic plasma levels) must be reached. So-called plasma peaks, in particular during the initial resorption phase, should also be avoided as far as possible.

Furthermore, an object of the present invention is to provide a process for the preparation of such compositions.

The objects are achieved by a pharmaceutical composition according to claim 1 and a process according to claim 6. Surprisingly it was found that compositions, which release the following quantities of oxcarbazepine

15 min: 55 to 85%

30 min: 75 to 95%

45 min: 85 to 100%

60 min: 90 to 100%

*in vitro* according to the USP paddle method (USP 24, method 724, app. 2 - in 1 L 2 wt.-% sodium dodecylsulphate solution as release medium, at a stirring speed of 75 rpm), lead to a slowly increasing, long-lasting active-ingredient level of the metabolite MHD in the plasma.

On the other hand, tablets customary in the trade release the following quantities of oxcarbazepine according to the same release method (see Fig. 3):

15 min: approx. 88 to 90%

30 min: approx. 95 to 100%

45 min: approx. 98 to 100%

60 min: approx. 100%

and have the above-named disadvantages.

The result is surprising because the *in vitro* release pattern of oxcarbazepine of the compositions according to the invention is only slightly below that of tablets commonly marketed, at which a sufficient prolongation of the action is usually not expected. On the other hand, typical sustained release formulations with a subsequently low *in vitro* release profile (60 min: approx. 40% oxcarbazepine release) have proved ineffective.

The compositions according to the invention preferably release the following quantities of oxcarbazepine:

15 min: 65 to 80%  
 30 min: 85 to 95%  
 45 min: 90 to 100%  
 60 min: 95 to 100%

*in vitro* according to the USP paddle method (USP 24, method 724, app. 2 in 1 L 2 wt.-% sodium dodecylsulphate solution as release medium, at a stirring speed of 75 rpm).

After peroral intake of the composition according to the invention, containing 600 mg of oxcarbazepine, the following plasma concentrations of oxcarbazepine are preferably achieved:

1.5 to 2 hours	0.2 to 0.6 mg/L
5.5 to 6.5 hours	0.1 to 0.3 mg/L
11 to 13 hours	0.1 to 0.2 mg/L
23 to 25 hours	0.0 to 0.2 mg/L

and the following plasma concentrations of MHD:

1.5 to 2 hours	1 to 4 mg/L
5.5 to 6.5 hours	3 to 5 mg/L
11 to 13 hours	3 to 5 mg/L
23 to 25 hours	2.5 to 4.5 mg/L.

After peroral intake of the composition according to the invention, containing 600 mg oxcarbazepine, the following plasma concentrations of oxcarbazepine are particularly preferably achieved:

1.5 to 2 hours	0.3 to 0.5 mg/L
5.5 to 6.5 hours	0.1 to 0.4 mg/L
11 to 13 hours	0.1 to 0.2 mg/L
23 to 25 hours	0.0 to 0.1 mg/L

and the following plasma concentrations of MHD:

1.5 to 2 hours	1 to 3 mg/L
5.5 to 6.5 hours	3.5 to 4.5 mg/L
11 to 13 hours	3.5 to 4.5 mg/L
23 to 25 hours	2.5 to 4 mg/L.

The pharmaceutical composition according to the invention preferably produces an average plasma level of MHD of 3 to 5 mg/mL and a maximum plasma level ( $C_{max}$ ) of MHD of 3 to 5 mg/mL *in vivo* after peroral intake of the composition, containing 600 mg oxcarbazepine, in the period from 4 hours after intake to 21 hours after intake.

The compositions according to the invention can be prepared by preparing and then compacting a mixture which, relative to its total weight, contains

- A. 60 to 95 wt.-% oxcarbazepine,
- B. 3 to 30 wt.-% microcrystalline cellulose,
- C. 1 to 20 wt.-% ammonium methacrylate copolymer and/or polymethacrylic acid polymer,
- D. 0.05 to 4 wt.-% disintegrant and
- E. dye.

The mixture preferably contains, relative to its total weight:

- A. 80 to 90 wt.-% oxcarbazepine,
- B. 5 to 15 wt.-% microcrystalline cellulose,
- C. 2 to 10 wt.-% ammonium methacrylate copolymer and/or polymethacrylic acid polymer,
- D. 0.1 to 2 wt.-% disintegrant and
- E. dye.

Suitable disintegrants are in particular sodium carboxymethyl starch, croscarmellose sodium and polyvinylpyrrolidone.

In the case of oxcarbazepine preparations, the use of dyes is customary due to the possible formation of coloured decomposition products. None of the iron oxides/iron hydroxides frequently used as dye are used in the composition according to the invention, as these can favour the formation of decomposition products from oxcarbazepine. The resulting iron intake in the case of high-dose drugs such as oxcarbazepine can also be toxicologically unacceptable. Organic compounds and lakes from organic compounds can be used as dyes. Riboflavin and yellow-orange S lake in particular are suitable.

The thus-obtained compacted material has very good flow properties and therefore requires no further addition of a flow-regulating means such as colloidal silicic acid (e.g. Aerosil 200®). In particular colloidal silicic acid can cause the formation of undesired decomposition products from oxcarbazepine.

The thus-obtained compacted material can then be classified and packed into hard gelatin capsules or packaged in small pouches (sachets). However, tablets are preferably prepared from the compacted product by initially adding to same, relative to 100 parts by weight of the compacted material,

- F. 0.2 to 5 parts by weight magnesium stearate and
- G. 10 to 50 parts by weight microcrystalline cellulose

and further processing the thus-obtained mixture into a tablet.

In particular magnesium stearate and calcium stearate can be used as tablet lubricant.

The compositions according to the invention can also be prepared by preparing a granulated material which, relative to its total weight, contains

- A. 60 to 95 wt.-% oxcarbazepine
- B. 3 to 30 wt.-% microcrystalline cellulose
- C. 0.05 to 4 wt.-% disintegrant
- D. 1 to 20 wt.-% polymer
- E. 0.2 to 5 wt.-% plasticizer
- F. 0 to 5 wt.-% anti-adherent agent
- G. dye

in the fluidized bed or in the high-shear mixer, with the addition of water. The granulated material preferably contains, relative to its total weight:



- A. 80 to 90 wt.-% oxcarbazepine
- B. 5 to 15 wt.-% microcrystalline cellulose
- C. 0.1 to 2 wt.-% disintegrant
- D. 2 to 10 wt.-% polymer
- E. 0.4 to 2.5 wt.-% plasticizer
- F. 0 to 0.25 wt.-% anti-adherent agent
- G. dye q.s.

In particular polymethacrylic acid ester, ammonium methacrylate copolymer can be used as polymers.

In particular triethyl citrate, triacetin can be used as plasticizers.

In particular glyceryl monostearate, talcum can be used as anti-adherent agents.

In particular the following substances can be used as disintegrants: sodium carboxymethyl starch, croscarmellose sodium and polyvinylpyrrolidone.

In particular organic dyes and organic lakes can be used as dyes.

The thus-obtained granulated material can then be packed into hard gelatin capsules or packaged in small pouches (sachets). However, tablets are preferably prepared from the granulated product by initially adding to same, relative to 100 parts by weight of the granulated product,

- H. 0.2 to 0.5 parts by weight tablet lubricant and
- I. 10 to 50 parts by weight microcrystalline cellulose

and further processing the thus-obtained mixture into a tablet.

In particular magnesium stearate and calcium stearate can be used as tablet lubricant.

The compositions according to the invention can also be prepared by preparing and then compacting a mixture which, relative to its total weight, contains

- A. 60 to 95 wt.-% oxcarbazepine,
- B. 3 to 30 wt.-% microcrystalline cellulose,
- C. 1 to 20 wt.-% ammonium methacrylate copolymer and/or polymethacrylic acid polymer,
- D. 0.05 to 4 wt.-% disintegrant and
- E. dye q.s.

The mixture preferably contains, relative to its total weight:

- A. 80 to 90 wt.-% oxcarbazepine,
- B. 5 to 15 wt.-% microcrystalline cellulose,
- C. 2 to 10 wt.-% ammonium methacrylate copolymer and/or polymethacrylic acid polymer,
- D. 0.1 to 2 wt.-% disintegrant and
- E. dye q.s.

In particular the following substances can be used as disintegrants: sodium carboxymethyl starch, croscarmellose sodium and polyvinylpyrrolidone.

In particular organic dyes and organic lakes can be used as dyes.

The thus-obtained compacted material is then coated with a film in the fluidized bed or in the high-shear mixer with the addition of water, using, relative to 100 parts by weight of the compacted material,

F. 0.5 to 10 parts by weight polymethacrylic acid copolymer

G. 0.025 to 2 parts by weight plasticizer

H. 0.025 to 2 parts by weight anti-adherent agent

In particular triethyl citrate, triacetin can be used as plasticizers.

In particular talcum, glyceryl monostearate can be used as anti-adherent agents.

The thus-obtained granulated material can then be classified and packaged in hard gelatin capsules or packaged in small pouches (sachets). However, tablets are preferably prepared from the granulated product by initially adding to same, relative to 100 parts by weight of the granulated product,

I. 0.2 to 0.5 parts by weight tablet lubricant and

J. 10 to 50 parts by weight microcrystalline cellulose

and further processing the thus-obtained mixture into a tablet.

In particular magnesium stearate and calcium stearate can be used as tablet lubricant.

The compositions according to the invention can also be prepared by preparing and then compacting a mixture which, relative to its total weight, contains

- A. 60 to 95 wt.-% oxcarbazepine,
- B. 3 to 30 wt.-% microcrystalline cellulose,
- C. 1 to 20 wt.-% ammonium methacrylate copolymer and/or polymethacrylic acid polymer,
- D. 0.05 to 4 wt.-% disintegrant and
- E. dye q.s.

The mixture preferably contains, relative to its total weight:

- A. 80 to 90 wt.-% oxcarbazepine,
- B. 5 to 15 wt.-% microcrystalline cellulose,
- C. 2 to 10 wt.-% ammonium methacrylate copolymer and/or polymethacrylic acid polymer,
- D. 0.1 to 2 wt.-% disintegrant and
- E. dye q.s.

In particular the following substances can be used as disintegrants: sodium carboxymethyl starch, croscarmellose sodium and polyvinylpolypyrrolidone.

In particular organic dyes and organic lakes can be used as dyes.

The thus-obtained compacted material is then classified and pressed into tablets by initially adding to same, relative to 100 parts by weight of the compacted material,

- F. 0.2 to 5 parts by weight magnesium stearate and

G. 10 to 50 parts by weight microcrystalline cellulose

and further processing the thus-obtained mixture into a tablet.

In particular magnesium stearate and calcium stearate can be used as tablet lubricant.

The thus-obtained tablets can be coated with a film in a drum coater, using water and, relative to 100 parts by weight of the compacted material,

F. 0.5 to 10 parts by weight polymethacrylic acid copolymer

G. 0.025 to 2 parts by weight plasticizer

H. 0.025 to 2 parts by weight anti-adherent agent

I. dyes and pigments q.s.

The thus-obtained tablets can also be coated with a film in a drum coater, using water and, relative to 100 parts by weight of the compacted product,

F. 0.5 to 10 parts by weight film former

G. 0.0 to 2 parts by weight plasticizer

H. 0.005 to 2 parts by weight anti-adherent agent

I. dyes and pigments q.s.

In particular cellulose derivatives or polyacrylic acid derivatives can be used as film formers.

In particular triethyl citrate, triacetin can be used as plasticizers.

In particular talcum, glyceryl monostearate can be used as anti-adherent agents.

The pharmaceutical compositions according to the invention can advantageously be used for the preparation of a drug for the prevention or the treatment of primarily generalized tonic-clonic seizures and/or focal seizures with or without secondary generalization.

Examples:

Example 1: preparation of a compacted material

30 kg oxcarbazepine were mixed for 5 minutes in a high-shear mixer with 2 kg ammonium methacrylate copolymer (Eudragit RSPO®), 4 kg microcrystalline cellulose and 0.4 kg sodium carboxymethyl starch. The resultant mixture was compacted in a compactor (3-W-Polygrane of the company Gerteis Maschinen + Processengineering AG, Jona, Switzerland). The resultant ribbons were crushed by means of forced screening and the resultant compacted product classified via a vibrating screen (1 mm screen tray, vibrating screen of the company Engelsmann, screen channel with 0.25 mm screen tray).

A part of the classified compacted product was packed into hard gelatin capsules of sizes 3, 2, 1 and 0 on a capsule-packing machine. Doses of 150 to 300 mg oxcarbazepine per single dose resulted.

A further part of the classified compacted material was packaged in small pouches (sachets) on a bagging machine. Doses of 50 to 2400 mg oxcarbazepine per single dose resulted.

#### Example 2: preparation of tablets

A compacted product was prepared and classified according to Example 1. The compacted product was mixed with 0.5 kg magnesium stearate and 8 kg microcrystalline cellulose and then pressed into tablets, wherein doses between 150 and 600 mg oxcarbazepine resulted per tablet.

#### Example 3: examination of the *in vitro* release pattern

A tablet prepared according to Example 2 containing 600 mg oxcarbazepine was examined *in vitro* according to the USP paddle method (USP 24, method 724, app. 2 in 1 L 2 wt.-% sodium dodecylsulphate solution as release medium, at a stirring speed of 75 rpm) and the release pattern compared with the tablet that is customary in the trade (Trileptal of the company Novartis). The release pattern of the tablet according to the invention is reproduced in Fig. 1 and the release pattern of the comparison tablet is reproduced in Fig. 3. It is shown that the release of oxcarbazepine *in vitro* proceeds only slightly more slowly.

#### Example 4: examination of the plasma level

Tablets prepared according to Example 2 containing 600 mg oxcarbazepine were administered to subjects and the plasma level pattern of oxcarbazepine and MHD was recorded. The results of the tests (arithmetic means) are

reproduced in Fig. 2. Therein the closed triangles indicate the values for oxcarbazepine and the closed squares indicate the values for MHD.

As a comparison, tablets customary in the trade containing 600 mg oxcarbazepine (Trileptal of the company Novartis) were administered and the plasma level pattern of oxcarbazepine and MHD was recorded. The results of the tests (arithmetic means) are reproduced in Fig. 4. Therein the closed triangles indicate the values for oxcarbazepine and the closed squares indicate the values for MHD.

The figures show that the MHD plasma level of the compositions according to the invention rises slowly to a maximum concentration of roughly 3 to 5 mg/L and remains roughly constant over a period from roughly 4 hours after intake to 24 hours after intake. On the other hand, the MHD plasma level of the comparison compositions rises rapidly to a value of roughly 7 mg/L and then falls rapidly again.



**Patent claims**

1. Pharmaceutical composition, containing oxcarbazepine, which releases the following quantities of oxcarbazepine:  
15 min: 55 to 85%  
30 min: 75 to 95%  
45 min: 85 to 100%  
60 min: 90 to 100%  
*in vitro* according to the USP paddle method (USP 24, method 724, app. 2 in 1 L 2 wt.-% sodium dodecylsulphate solution as release medium, at a stirring speed of 75 rpm).
2. Pharmaceutical composition according to claim 1, containing oxcarbazepine, which releases the following quantities of oxcarbazepine:  
15 min: 65 to 80%  
30 min: 85 to 95%  
45 min: 90 to 100%  
60 min: 95 to 100%  
*in vitro* according to the USP paddle method (USP 24, method 724, app. 2 in 1 L 2 wt.-% sodium dodecylsulphate solution as release medium, at a stirring speed of 75 rpm).
3. Pharmaceutical composition according to one of the preceding claims, which produces the following plasma concentrations of oxcarbazepine:  

1.5 to 2 hours	0.2 to 0.6 mg/L
5.5 to 6.5 hours	0.1 to 0.3 mg/L
11 to 13 hours	0.1 to 0.2 mg/L
23 to 25 hours	0.0 to 0.2 mg/L

*in vivo* after peroral intake of the pharmaceutical composition, in such a way that 600 mg oxcarbazepine are administered, and which produces the following plasma concentrations of monohydroxydihydrocarbamazepine:

1.5 to 2 hours	1 to 4 mg/L
5.5 to 6.5 hours	3 to 5 mg/L
11 to 13 hours	3 to 5 mg/L
23 to 25 hours	2.5 to 4.5 mg/L.

4. Pharmaceutical composition according to one of the preceding claims, which, *in vivo* after peroral intake of the pharmaceutical composition, in such a way that 600 mg oxcarbazepine are administered, produces an average plasma level of monohydroxydihydrocarbamazepine of 3 to 5 mg/mL in the period from 4 hours after intake to 21 hours after intake.
5. Pharmaceutical composition according to one of the preceding claims, which, *in vivo* after peroral intake of the pharmaceutical composition, in such a way that 600 mg oxcarbazepine [are administered], produces a maximum plasma level ( $C_{max}$ ) of monohydroxydihydrocarbamazepine of 3 to 5 mg/mL.
6. Process for the preparation of a pharmaceutical composition according to one of the preceding claims, in which a mixture which, relative to its total weight, contains
  - a. 60 to 95 wt.-% oxcarbazepine,
  - b. 3 to 30 wt.-% microcrystalline cellulose,

- c. 1 to 20 wt.-% ammonium methacrylate copolymer and/or polymethacrylic acid polymer,
- d. 0.05 to 4 wt.-% disintegrant and
- e. dye

is prepared and then compacted.

7. Process according to claim 6, in which a mixture which, relative to its total weight, contains

- a. 80 to 90 wt.-% oxcarbazepine,
- b. 5 to 15 wt.-% microcrystalline cellulose,
- c. 2 to 10 wt.-% ammonium methacrylate copolymer and/or polymethacrylic acid polymer,
- d. 0.1 to 2 wt.-% disintegrant and
- e. dye

is prepared and then compacted.

8. Process according to one of claims 6 or 7, in which the compacted product is screened and packed into capsules or into pouches unchanged or optionally provided with excipients.

9. Process according to one of claims 6 or 7, in which after the compacting, relative to 100 parts by weight of the compacted material,

- f. 0.2 to 5 parts by weight magnesium stearate and
- g. 10 to 50 parts by weight microcrystalline cellulose

are added and the thus-obtained mixture is further processed into a tablet.

10. Process for the preparation of a pharmaceutical composition according to one of claims 1-5, in which a granulated material which, relative to its total weight, contains

- A. 60 to 95 wt.-% oxcarbazepine
- B. 3 to 30 wt.-% microcrystalline cellulose
- C. 0.05 to 4 wt.-% disintegrant
- D. 1 to 20 wt.-% polymer
- E. 0.2 to 5 wt.-% plasticizer
- F. 0 to 5 wt.-% anti-adherent agent
- G. dye

is prepared in the fluidized bed or in the high-shear mixer with the addition of water.

11. Process according to claim 8, in which the granulated material, relative to its total weight, contains:

- A. 80 to 90 wt.-% oxcarbazepine
- B. 5 to 15 wt.-% microcrystalline cellulose
- C. 0.1 to 2 wt.-% disintegrant
- D. 2 to 10 wt.-% polymer
- E. 0.4 to 2.5 wt.-% plasticizer
- F. 0 to 2.5 wt.-% anti-adherent agent
- G. dye q.s.

12. Process according to one of claims 10 or 11, in which, relative to 100 parts by weight of the granulated material,

- H. 0.2 to 0.5 parts by weight tablet lubricant and
- I. 10 to 50 parts by weight microcrystalline cellulose

are added and the thus-obtained mixture is further processed into a tablet.

13. Process for the preparation of a pharmaceutical composition according to one of claims 1-5, in which a mixture which, relative to its total weight, contains

- A. 60 to 95 wt.-% oxcarbazepine,
- B. 3 to 30 wt.-% microcrystalline cellulose,
- C. 1 to 20 wt.-% ammonium methacrylate copolymer and/or polymethacrylic acid polymer,
- D. 0.05 to 4 wt.-% disintegrant and
- E. dye q.s.

is prepared and then compacted.

14. Process according to claim 13, in which the mixture, relative to its total weight, contains

- A. 80 to 90 wt.-% oxcarbazepine,
- B. 5 to 15 wt.-% microcrystalline cellulose,
- C. 2 to 10 wt.-% ammonium methacrylate copolymer and/or polymethacrylic acid polymer,
- D. 0.1 to 2 wt.-% disintegrant and
- E. dye q.s.

15. Process according to one of claims 12 or 13, in which the compacted material, using, relative to 100 parts by weight of the compacted material,

- F. 0.5 to 10 parts by weight polymethacrylic acid copolymer
- G. 0.025 to 2 parts by weight plasticizer
- H. 0.025 to 2 parts by weight anti-adherent agent

is coated with a film in the high-shear mixer with the addition of water.

16. Process according to claim 15, in which, relative to 100 parts by weight of the film-coated compacted material,

- I. 0.2 to 0.5 parts by weight tablet lubricant and
- J. 10 to 50 parts by weight microcrystalline cellulose

are added and the thus-obtained mixture is further processed into a tablet.

17. Process for the preparation of a pharmaceutical composition according to one of claims 1-5, in which a mixture which, relative to its total weight, contains

- A. 60 to 95 wt.-% oxcarbazepine,
- B. 3 to 30 wt.-% microcrystalline cellulose,
- C. 1 to 20 wt.-% ammonium methacrylate copolymer and/or polymethacrylic acid polymer,
- D. 0.05 to 4 wt.-% disintegrant and
- E. dye q.s.

is prepared and then compacted.

18. Process according to claim 17, in which the mixture, relative to its total weight, contains
- A. 80 to 90 wt.-% oxcarbazepine,
  - B. 5 to 15 wt.-% microcrystalline cellulose,
  - C. 2 to 10 wt.-% ammonium methacrylate copolymer and/or polymethacrylic acid polymer,
  - D. 0.1 to 2 wt.-% disintegrant and
  - E. dye q.s.
19. Process according to one of claims 17 or 18, in which, after the compacting, relative to 100 parts by weight of the compacted material,
- F. 0.2 to 0.5 parts by weight tablet lubricant and
  - G. 10 to 50 parts by weight microcrystalline cellulose
- are added and the thus-obtained mixture is further processed into a tablet.
20. Process according to claim 19, in which the tablets are coated with a film in a drum coater, using water and, relative to 100 parts by weight of the tablet,
- H. 0.5 to 10 parts by weight polymethacrylic acid copolymer
  - I. 0.025 to 2 parts by weight plasticizer
  - J. 0.025 to 2 parts by weight anti-adherent agent and
  - K. dye and/or pigments.

21. Process according to claim 19, in which the tablets are coated with a film in a drum coater, using water and, relative to 100 parts by weight of the tablets,
- H. 0.5 to 10 parts by weight film former
  - I. 0.0 to 2 parts by weight plasticizer
  - J. 0.005 to 2 parts by weight anti-adherent agent and
  - K. dye and/or pigments.
22. Pharmaceutical composition which can be obtained according to the process according to one of claims 7 to 21.
23. Use of a pharmaceutical composition according to one of claims 1 to 5 and 22 for the preparation of a drug for the prevention or the treatment of primarily generalized tonic-clonic seizures and/or focal seizures with or without secondary generalization.
24. Use of a pharmaceutical composition according to one of claims 1 to 5 and 22 for the preparation of a drug for the prevention or the treatment of neuralgic and cerebrovascular pains or for alcohol disintoxication.



**Abstract**

The present invention relates to pharmaceutical compositions, in particular oral compositions, with an active content of oxcarbazepine, which have a sustained release of the active ingredient. The compounds have a characteristic *in vitro* release profile.

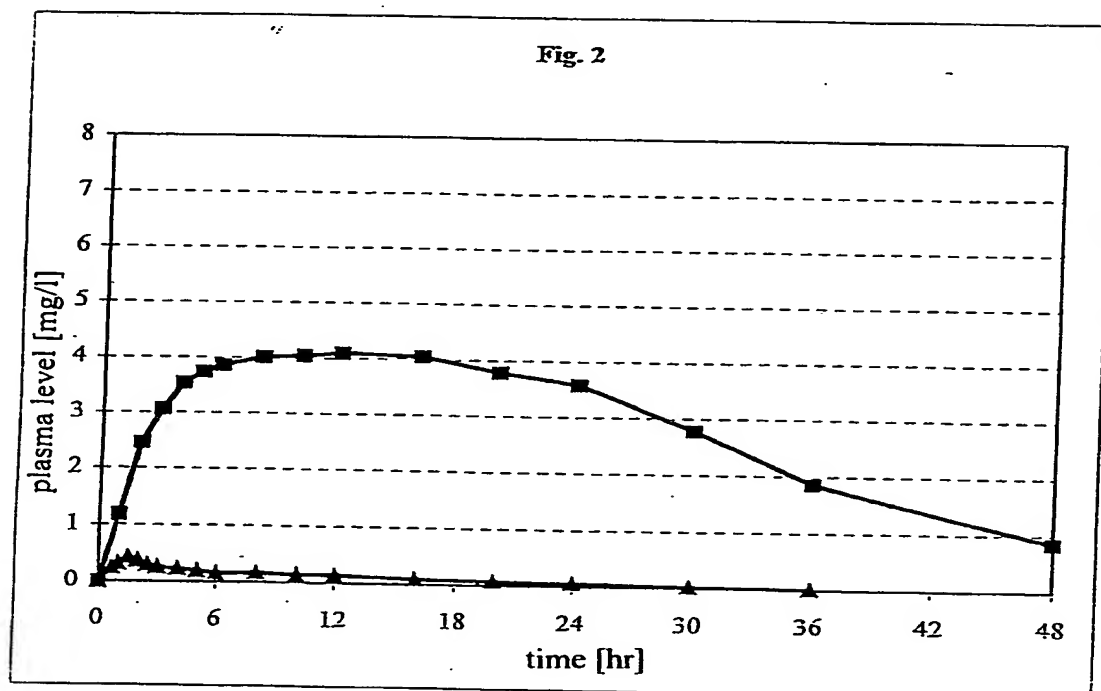
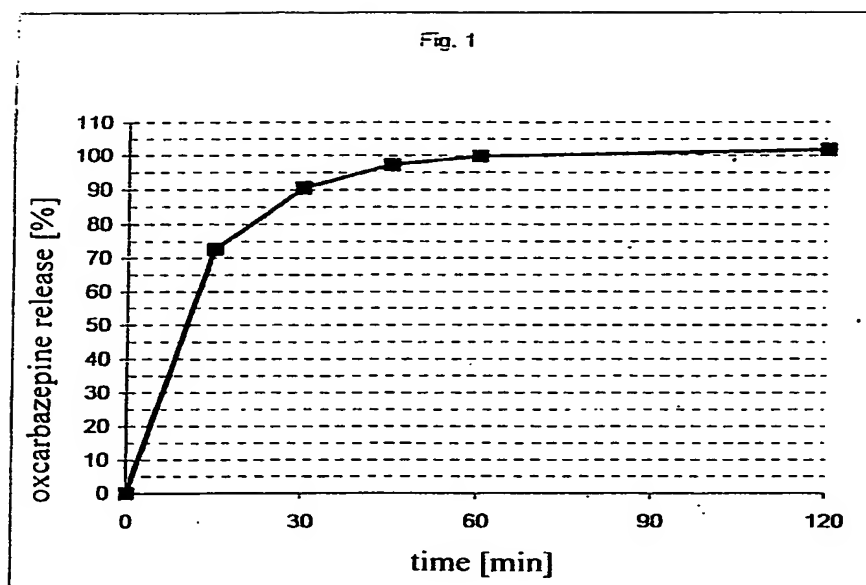


Fig. 3

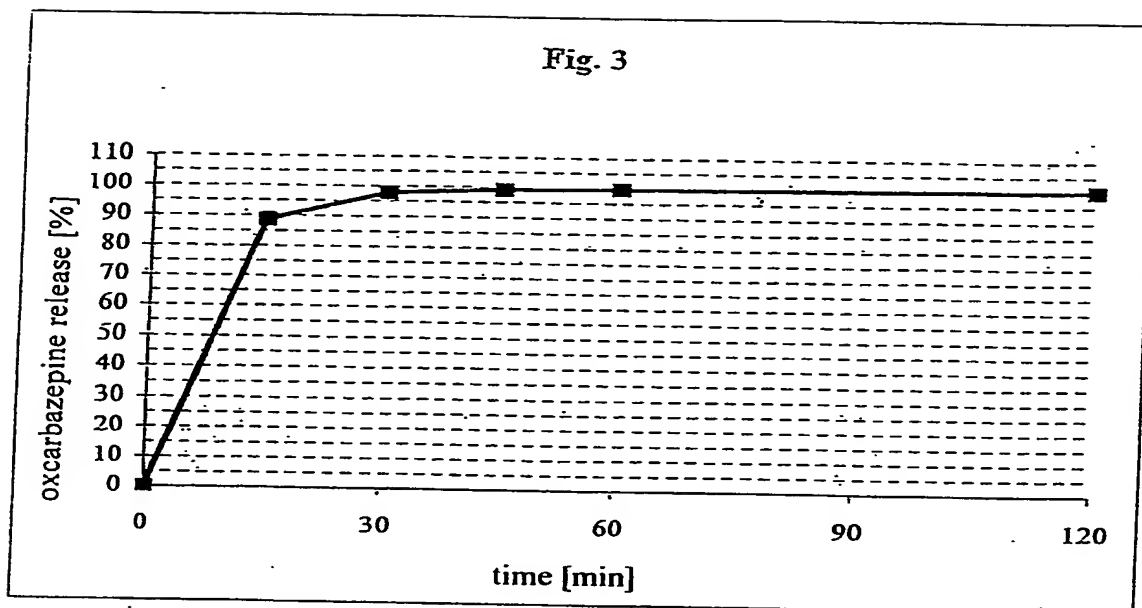


Fig. 4

